

# D\_IA\_GNO\_DENT : L'intelligence artificielle dans le diagnostic des maladies rares à expression bucco-dentaire

## Pr Agnès Bloch-Zupan

PU-PH professeur, chirurgien-dentiste, clinicien, expert maladies rares, chercheur à l'IGBMC, UMR Unistra 7104, Inserm U1258

Coordinateur CRMR O-Rares, Centre de référence maladies rares orales et dentaires, Filière TETE COU, ERN CRANIO

## Guillaume Icre

Innovation et Valorisation HUS

Christine Lecomte E-Health HUS



Rare oral and dental Diseases (O-RARES) Network



Craniocervical Malformations and ENT diseases



2019 Gagnant

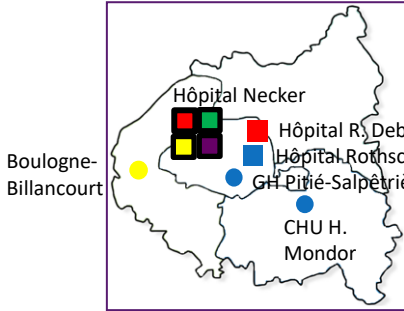


PLATEFORME DES DONNÉES DE SANTÉ



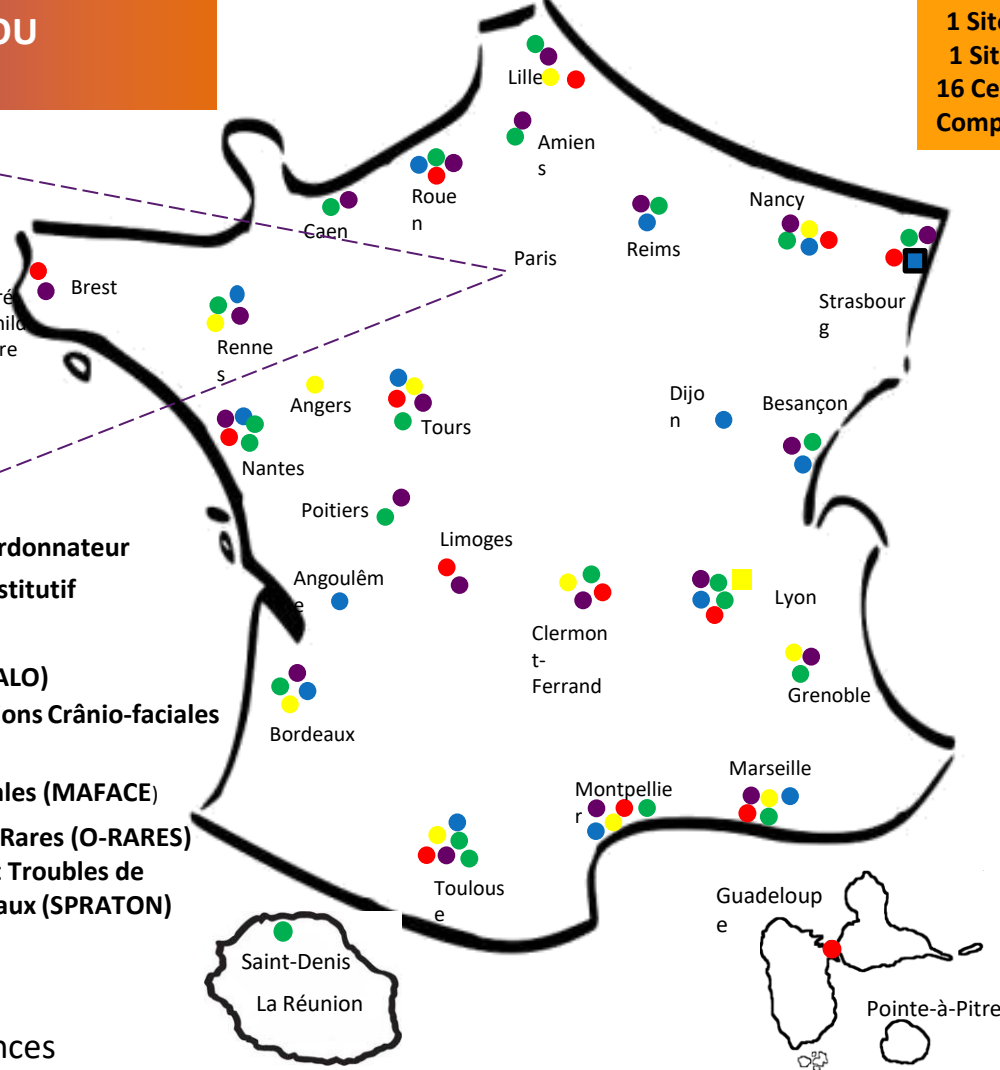
# Filière TETECO 2017-2022

1 Site Coordonnateur  
1 Site Constitutif  
16 Centres de  
Compétences



- Centre de Référence : site coordonnateur
- Centre de Référence : site constitutif
- Centre de Compétences
- Malformations ORL Rares (MALO)
- Craniosténoses et Malformations Crânio-faciales (CRANIOST)
- Fentes et Malformations Faciales (MAFACE)
- Maladies Orales et Dentaires Rares (O-RARES)
- Syndromes de Pierre Robin et Troubles de Suction-Déglutition Congénitaux (SPRATON)

5 Sites Coordonnateurs  
3 Sites Constitutifs  
86 Centres de Compétences



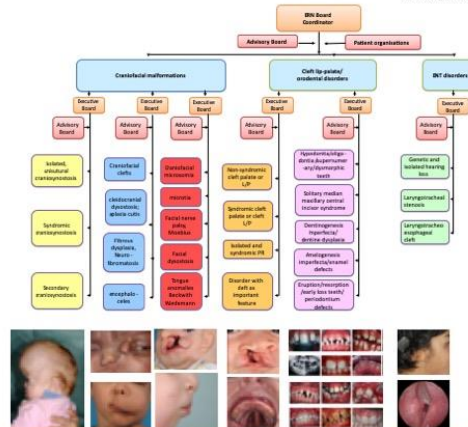
2017

### MISSION

- Referral network for patients with craniofacial anomalies, cleft lip/palate, orodental anomalies, and rare ENT disorders
- To improve the quality of care
- To create best practices, while monitoring their effectiveness through standardized outcome measurements
- To stimulate innovation through multicentre research projects
- To support the continuous learning and development of all members and affiliated partners
- To disseminate gained knowledge throughout Europe and outside



Czech Republic: Praha  
Finland: Helsinki  
France: Lille, Paris, Strasbourg  
Germany: Berlin  
Hungary: Pécs  
Italy: Milan, Monza, Padova, Rome, Vicenza  
Portugal: Lisbon  
Spain: Barcelona, Madrid  
Sweden: Göteborg, Stockholm, Uppsala  
The Netherlands: Nijmegen, Rotterdam, Utrecht  
United Kingdom: Birmingham, Dundee, London, Manchester, Oxford



*L'**intelligence artificielle (IA)** dans la **santé** est l'utilisation d'algorithmes et de logiciels pour s'approcher de la cognition humaine dans l'analyse de données médicales complexes. Plus précisément, l'**IA** est la capacité des algorithmes informatiques à tirer des conclusions sans intervention humaine directe.*

*Wikipedia*

*L'intelligence artificielle permet aussi de développer des **objets médicaux intelligents facilitant le diagnostic**.*

*La première caractérise l'IA comme la possibilité d'automatiser un certain nombre de processus : « ce rêve, d'opérer le moindre effort pour assurer une tâche pénible, est la version triviale de la définition de l'IA ».*

*La seconde définition est liée quant à elle à la notion de **machine learning** :*

*« avec l'idée que la machine devient douée de facultés cognitives et d'apprentissage, on la laisse entrer sur le terrain de l'être humain et venir en concurrencer les compétences ».*

*Olivier de Fresnoye et Mehdi Benchoufi*

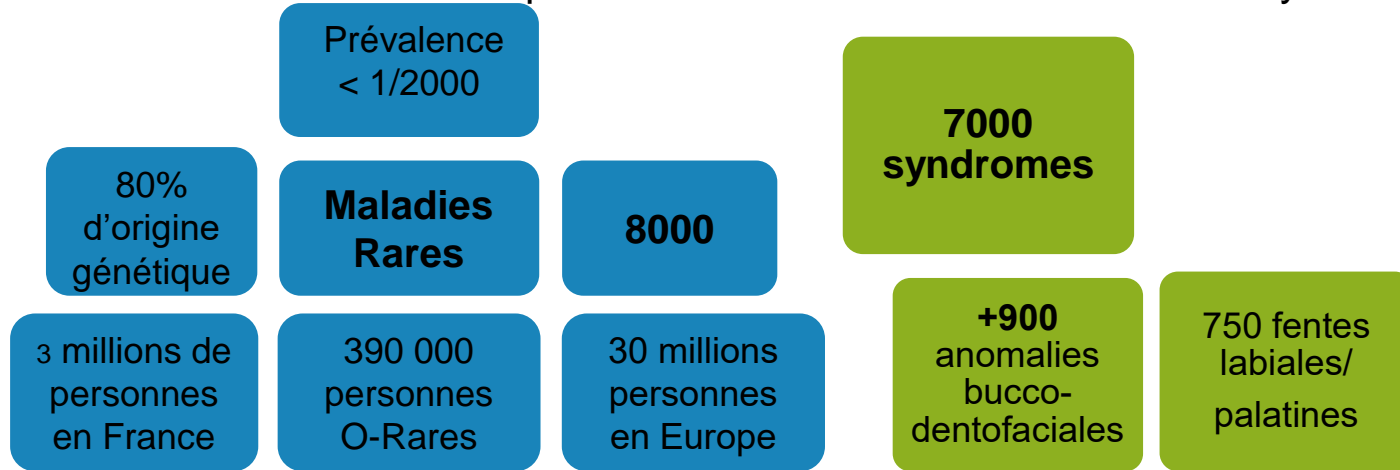
*L'intelligence artificielle est au cœur de la **médecine du futur**. Ses applications concernent en effet toutes les activités humaines, dont la santé. Elles permettent de répondre à de nombreux défis comme l'amélioration de la qualité des soins, avec les opérations assistées, le suivi des patients à distance, les prothèses intelligentes, **les traitements personnalisés, grâce au recoupement d'un nombre croissant de données (big data), l'indexation des connaissances, l'aide à la décision**, etc.*

*Jean Charlet, Sandra Bringay. Intelligence Artificielle et Santé. Une analyse rétrospective depuis 2010. 30es Journées Francophones d'Ingénierie des Connaissances, IC 2019, AFIA, Jul 2019, Toulouse, France. pp.26-*

*42. hal-02320572*








## Les anomalies de la cavité buccale et des dents génétiquement conditionnées sont un des aspects méconnu des maladies rares ou syndromes



➔ Les maladies rares isolées ou syndromiques avec des anomalies du développement de la cavité buccale et des dents.

➔ Les maladies rares pour lesquelles la déficience requiert une prise en charge spécialisée (sédation, AG, ...) d'affections acquises de la cavité buccale.

## Elements of morphology: Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders

Muriel de La Dure-Molla<sup>1,2,3</sup>  | Benjamin Philippe Fournier<sup>1,3,4</sup>  |  
 Maria Cristina Manzanares<sup>5</sup> | Ana Carolina Acevedo<sup>6,7</sup> | Raoul C. Hennekam<sup>8</sup>  |  
 Lisa Friedlander<sup>3,9</sup> | Marie-Laure Boy-Lefèvre<sup>1,3</sup> | Stephane Kerner<sup>1,3</sup> |  
 Steve Toupenay<sup>1,3</sup> | Pascal Garrec<sup>1,3</sup> | Brigitte Vi-Fane<sup>1,3</sup> | Rufino Felizardo<sup>1,3</sup> |  
 Marie-Violaine Berteretche<sup>1,3</sup> | Laurence Jordan<sup>1,3</sup> | François Ferré<sup>4</sup> |  
 François Clauss<sup>3,10,11</sup> | Sophie Jung<sup>3,10,11</sup> | Myriam de Chalendar<sup>3</sup> |  
 Sebastien Troester<sup>3,10,11</sup> | Marzena Kawczynski<sup>3,10,11</sup> | Jessica Chaloyard<sup>3</sup> |  
 International Group of Dental Nomenclature | Marie Cécile Manière<sup>3,10,11</sup> |  
 Ariane Berdal<sup>1,3,4</sup>  | Agnès Bloch-Zupan<sup>3,10,11,12,13</sup> 

408 **maladies rares** / 322 (79%) gènes identifiés /

dites **isolées** 53 (13%) / 87% **syndromiques**

121 <b>maladies rares avec</b>	hypo/oligodontie
18	dents surnuméraires
29	anomalies dentaires de forme et taille
105	anomalies de l'émail
35	anomalies de la dentine
40	troubles de l'éruption
52	anomalies du parodonte
8	tumeurs, kystes

# Médecine personnalisée par le NGS/génome

## Médecine bucco-dentaire personnalisée

- Médecine génomique (dès 2002)
- Médecine personnalisée
- Médecine de précision
- Médecine de 4 P
  - Prévention : par dépistage précoce
  - Prédiction : avant tout symptôme
  - Personnalisation : des soins  
Le juste examen, la bonne prescription
  - Participative : le patient saisie ses données, les acteurs médicaux partagent les données
- Mais aussi médecine des 5P/6P
  - Prouvée (sur des bases médicales)
  - Précision = le bon diagnostic

ALAN E. GUTTMACHER, M.D.,  
AND FRANCIS S. COLLINS, M.D., PH.D., *Editors*

GENOMIC MEDICINE — A PRIMER

ALAN E. GUTTMACHER, M.D.,  
AND FRANCIS S. COLLINS, M.D., PH.D.





# Contexte et enjeux

Actuellement il y a une **errance diagnostique** : les patients ne sont pas diagnostiqués « maladie rare » et ne bénéficient pas d'une prise en charge spécifique.



**L'idée** Un expert virtuel d'aide au diagnostic

Une analyse transdisciplinaire pour une **prise en charge améliorée des patients.**



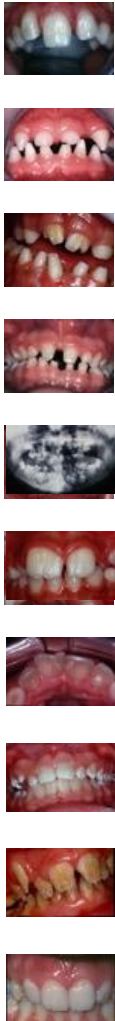
**Comment**

Une solution à base d'**IA** analysant des images de cavités buccales, pour une **reconnaissance automatique des signatures diagnostiques.**



**Pourquoi**

Proposer l'expertise du réseau labellisé **O-Rares aux professionnels de santé**  
Passer de l'errance à l'itinéraire diagnostique!



## Anomalies du développement de la cavité buccale et des dents

**900 maladies rares** avec d'autres symptômes dans ces syndromes.

Le **développement dentaire** est régulé par de nombreux gènes.

La **minéralisation** fixe dans le temps les anomalies.

Les **défauts dentaires** interviennent en combinaison éventuelle avec **des atteintes d'autres systèmes** rétine, squelette, rein, peau, épilepsie...





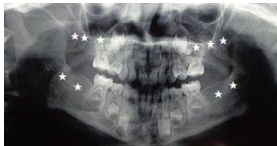
# Travaux actuels

1

Maladies rares à expressions bucco-dentaires



- Des patients, des données D4/phenodent, des tests génétiques GenoDENT 516 gènes, ARS
- Expertise recherche vie et santé
- Une solution à base d'IA analysant des radiographies panoramiques i-DENT AMI Grand-Est 2019
- Pour une reconnaissance automatique des signatures diagnostiques radiographiques



PAX9 – Absence de molaires  
AD / Délétion hétérozygote  
PAX9 (NM\_006194.3): c.(?\_115)\_(\*62\_?)del.



2

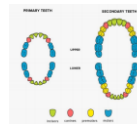
IA

Utilisation d'une combinaison de 2 réseaux de neurones



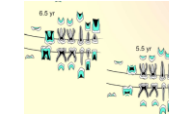
Sur les radiographies :

- Identification et
- Segmentation des types de dents



A venir :

- Identification des dents suivant la nomenclature
- Prédiction de l'âge dentaire
- Correspondance à une signature diagnostique
- De la signature au gène



3

AI-DA : aller plus loin...



- Combiner signes radiographiques et cliniques (photos) pour reconnaître certaines maladies rares.
- D'autres paramètres peuvent rentrer en jeu :



la taille,  
la forme,  
la couleur,  
la texture,



l'historique  
du patient...

# Hypo/oligodonties

**D4** Diagnosing Dental Defects Database



## Agénésie dentaire

L'absence d'une dent

## Hypodontie <6 dents

## Oligodontie

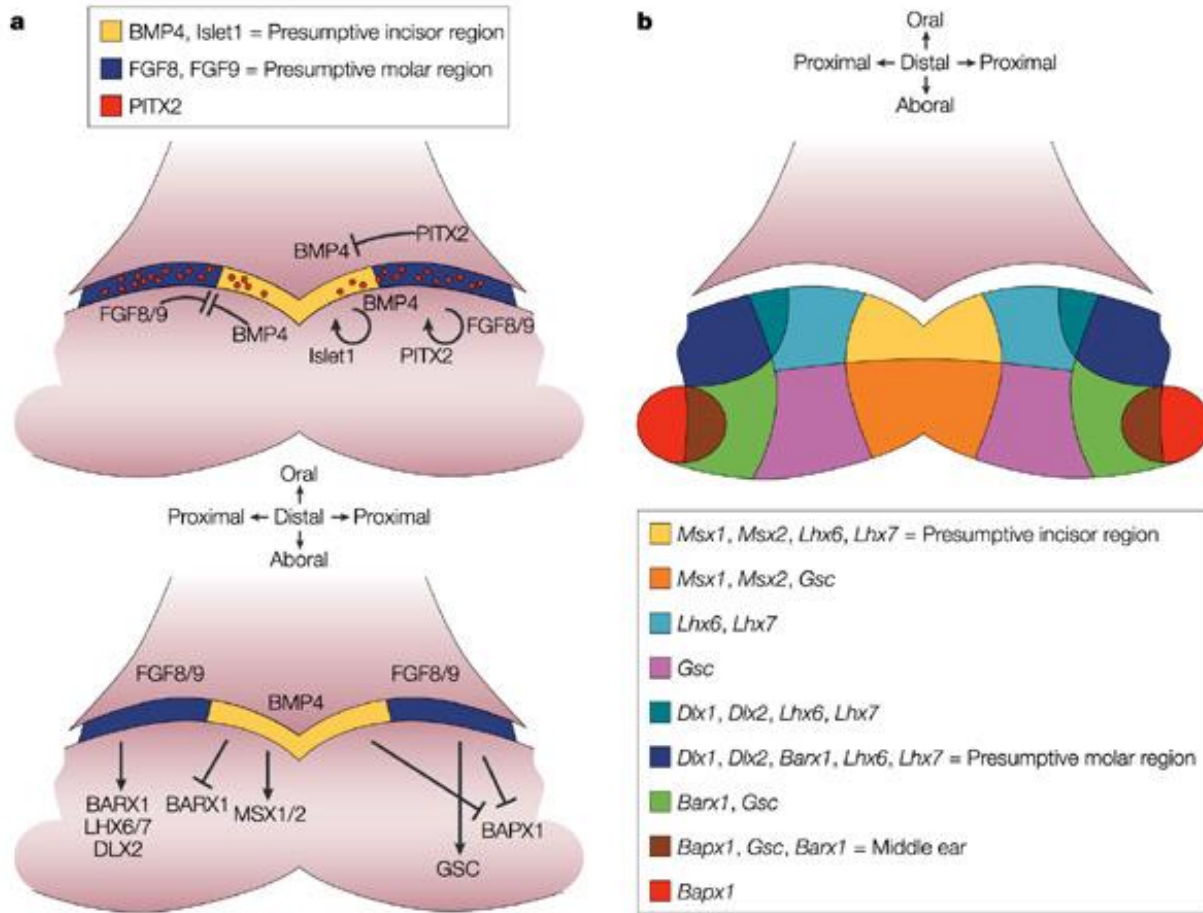
L'absence de 6 dents et plus

## Anodontie

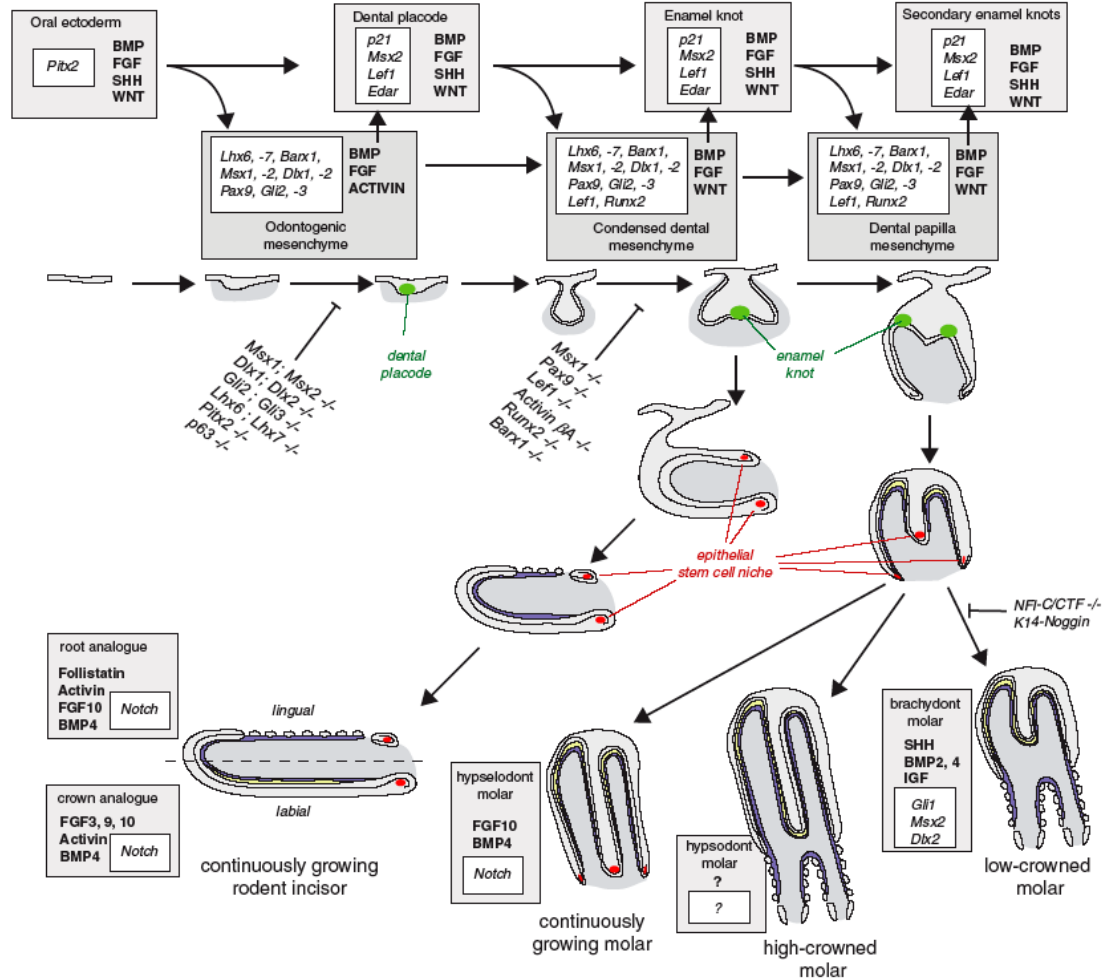
L'absence de toutes les dents

**Tableau 1 : Fréquence des agénésies dentaires pour chaque dent** Gorlin R.J., Cohen M.M., Hennekam R.C.M. Syndromes of the Head and Neck. 4th edition. Oxford university press. 2001. 1344p.

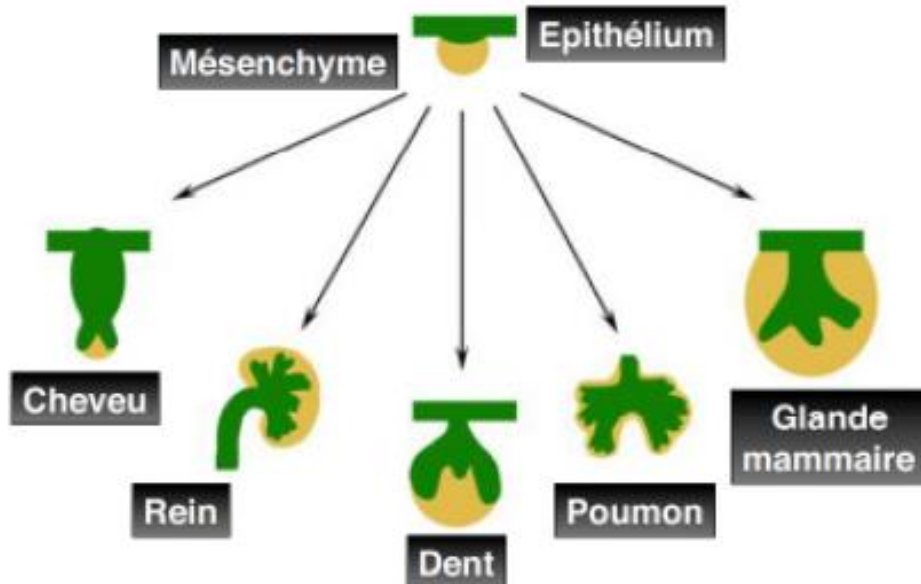
<b>Numéros des dents</b>	11, 21	12, 22	13, 23	14, 24	15, 25	16, 26	17, 27
<b>% d'agénésies dentaires</b>	0,05 %	1,0 à 2,0 %	0,3 %	0,3 %	1,0 à 2,0 %	0,3 %	0,1 %
<b>Numéros des dents</b>	41, 31	42, 32	43, 33	44, 34	45, 35	46, 36	47, 37
<b>% d'agénésies dentaires</b>	0,3 %	0,3 %	0,1 %	0,3 %	1,2 à 2,5 %	0,3 %	0,3 %
<b>Numéros de dents</b>	18, 28, 38, 48	1 dent de sagesse (DDS)			2 DDS	3 DDS	4 DDS
<b>% d'agénésies dentaires</b>	2,5 à 35%	7 à 10%			10 à 12%	4 à 6%	4 à 7%



- [The cutting-edge of mammalian development: how the embryo makes teeth.](#)
- Tucker A, Sharpe P. *Nat Rev Genet.* 2004 Jul;5(7):499-508.

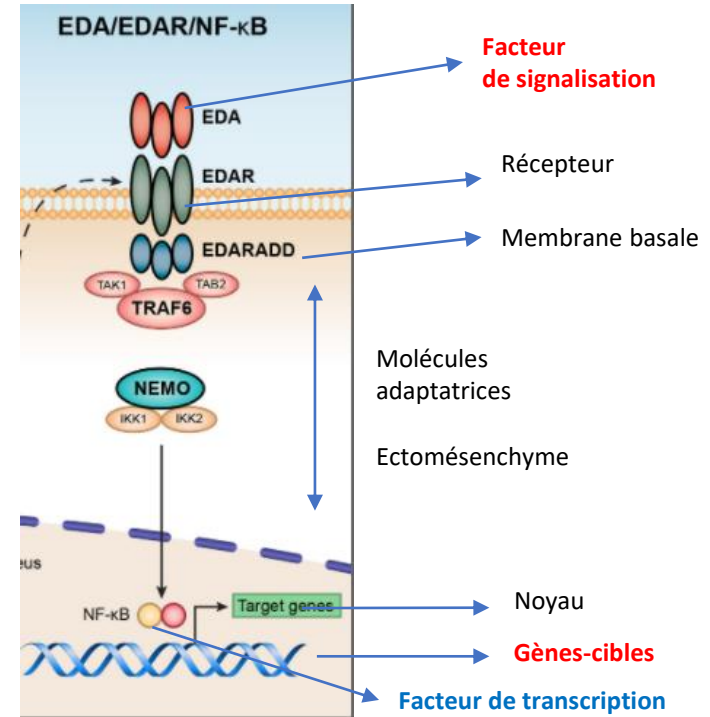


# Plusieurs molécules sur voies de signalisation régulent le dialogue épithélio-mésenchymateux



Pispa J, Thesleff I. Mechanisms of ectodermal organogenesis. *Developmental Biology*. 2003;262(2):195-205.

L'altération de ces interactions peut avoir des répercussions sur différents systèmes et organes.

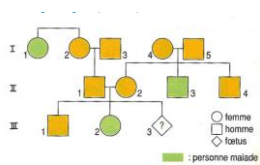


Yu M, Wong S-W, Han D, Cai T. Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis. *Oral Diseases*. 2019;25(3):646-51

# GenoDENT : panel NGS un outil de diagnostic génétique

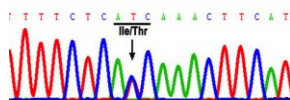


- Consentements
- Données médicales
- Données familiales
- Arbre



phenodent.org

Rendre un diagnostic moléculaire au patient



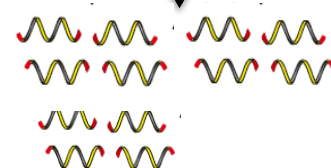
Validation des variants pathogènes dans un laboratoire de biologie moléculaire agréé

Extraire ADN à partir salive du patient



Oragene•DNA Kit (OG-250)  
DNA Genotek

Enrichir les gènes d'intérêt avec GenoDENT



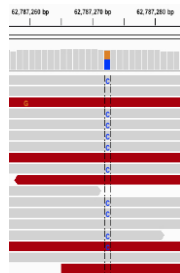
Séquençage haut-débit

NGS  
Panel ciblé  
WES  
WGS



A-T-C-G

Analyse bioinformatique  
Recherche de variants



3- Prasad MK et al. *J Med Genet.* 2016

4- Rev T et al. *Methods Mol Biol.* 2019



# NGS panel V6.0 GenoDENT

## 567 gènes connus et candidats

AAAS	AAIC5	ACF4	ADPT	ACV9L	ADAM33	ADAM65	ADAM75L	ADAM75B	ADAM12	ADBRV3	ADNP	AGL	AGFY	AGP
AAK1	AAK1F1	AKT1	AKH2A2	AKL	AK5	AKR1B	AKM1A	AKM1B	AKM1L	AKM1N	AKM1H	AKM1S21	AKM1A1	AKM1A2
AFIP2	AFIP1	AFIP1	AFC	AF	AFB3AP3	AFB3B	AFV1B2	AFV1C2	AFI8	AF3P	AFAK	AFM2	AFM2	B3GAT3
AGALY7	AGAP1	AG3B	AGOR	AGL	AGF1	AGF2	AGFA	AGF3	C1A	C1S	CGOR2B	CGI	CACNA1L	CACNA2
CAMA	CAM3	CASP4	C8orf1	CDC33A	CDC33	CDC6	CDC5	CDC9	CDC33	CDC9	CDC41C	CDC9A	COL8A1	COL8A2
CEPF1	CEPF2	CEPF1	CEP7	CEH1	CEH2	CEH3	CEH4	CEH5	CENPL	CENP	CENPE	CENPF	CENPI	CENP2
CEBPA	CEBPA2	CEBPA	CEBTF	CEBPG	CENNA	CENNA	COL3A1	COL3A2	COL3A3	COL3A4	COL3A5	COL17A1	COL1A1	COL1A2
COL3A1	COL3A1	COL3A1	COL3A2	COL3A1	COL3A1	COL3A2	COL3A3	COL3A4	COL3A5	CORBP	CROT	CSTBP	CSTC2	CSTRA1
CPPI	CYRNE1	CYRNE1	CTSC	CTKX	CTI7	CYBA	CYBB	CYP28B1	DDA1	EDPDR	DPM1B1	DGK5	DHCR3A	DHCR7
DHOS4	DNA1	DNA1	DNAH	DNAH	DNAH	DNAH	DNAH	DNAH	DNAH	DNAH	DNAH	DNAH	DNAH	DNAH
IDA	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B	ID4B
IOC	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1	IOC1
JEDI	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1	JEDI1
FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1	FRS1
GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2	GL2
HLIP1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1	HNF1
INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1	INR1
KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2	KCNK2
MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL	MTSL
LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL	LNKL
MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1	MAP1
MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1	MIF1
NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1	NKX1
PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG	PLG
PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1	PDI1
PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1	PRK1
RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1	RNF1
SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1	SERP1
SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1	SIC1A1
SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1	SOD1
TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1	TGFB1
TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2
TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3
VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11	VPS11
VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12	VPS12
VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13	VPS13
WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1	WNT1

**Panel Diagnostic : 296 gènes**, 3819 régions et 847.000 kbp (4)

**Panel Découverte : 271 gènes** 4665 régions and 1.010 Mbp

**Non priority** (entire transcribed region) : **3 genes** or 3 regions and **7.254 kbp**  
**SNP controls : 6 targets** or 6 regions and 306bp for identity control

Agilent SureSelect XT2, in-solution enrichment  
Used Agilent "earray" to design probes  
Design parameters:  
Coding exons and +25 bp into intron-exon boundaries  
2X tiling density, i.e. each base covered by 2 probes

Designed probes in repeat regions as well (Least stringency masking) to improve theoretical coverage

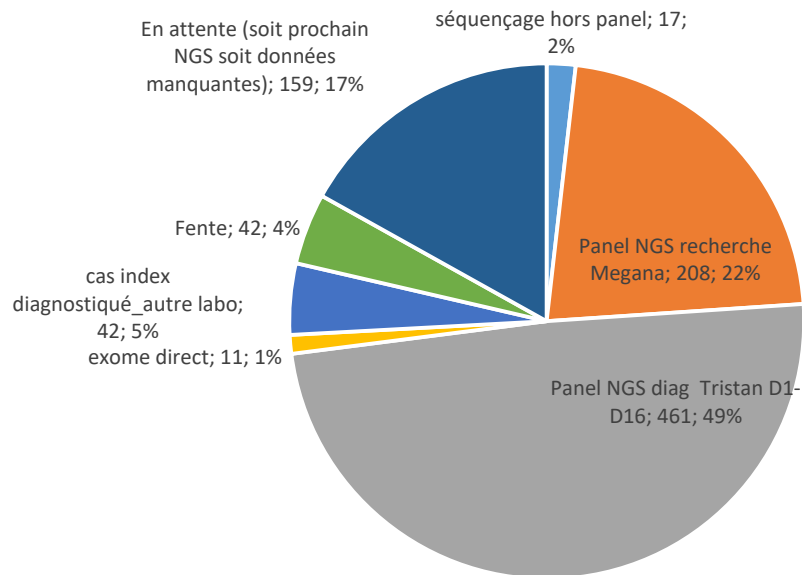
Designed additional probes in regions of high GC content (MaximizePerformance Boosting for Diagnosis sub-panel and Balanced boosting for discovery sub-panel)



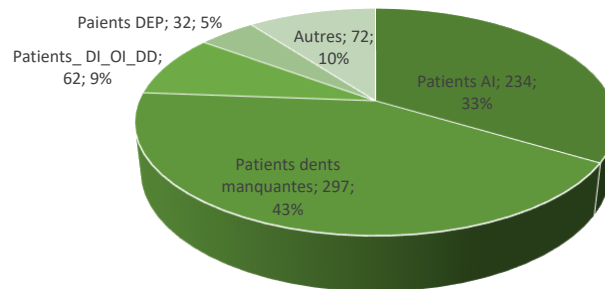
# Cohorte 2002-2022

2365 dont 940 cas index et 1425 apparentés

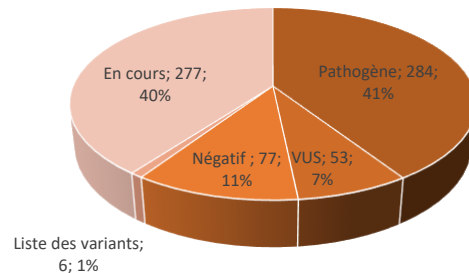
940 cas index



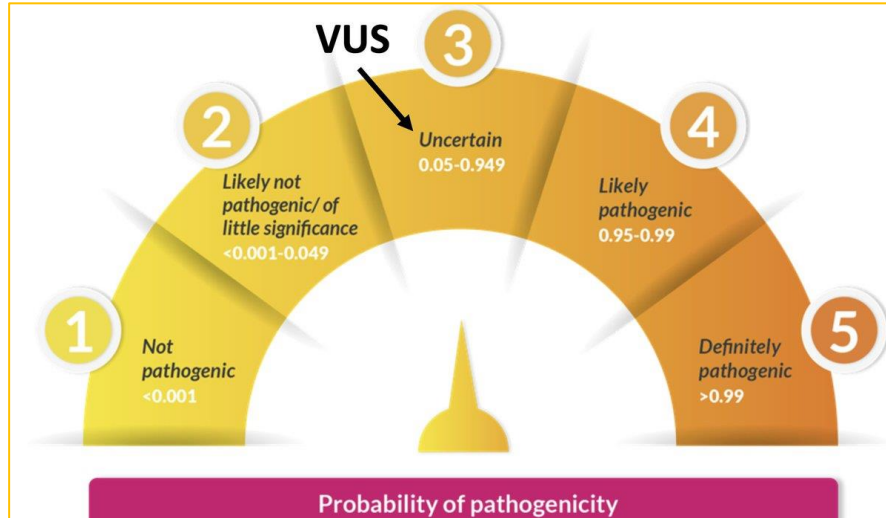
697 cas index



697 cas index



# Résultats génétiques



✚ variants 4 ou 5

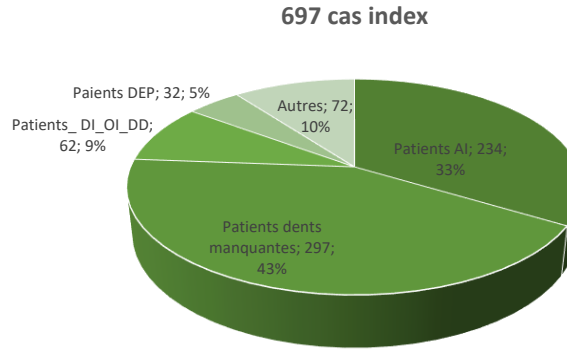
- Compte-rendu
- Biologiste agréé
- Consultation génétique

▣ variants 3

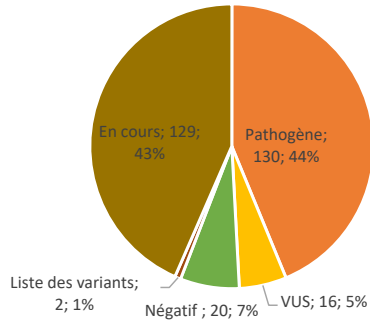
Exome

Génome soin PFMG 2025

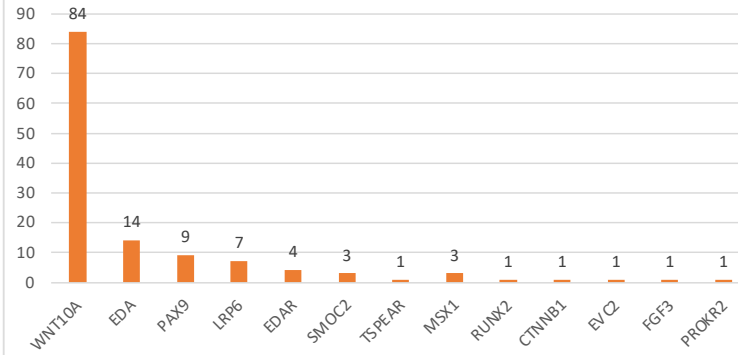
- **Hypodontie** (< 6) en denture permanente (excluant la troisième molaire) touche **2–8%** de la population générale (Polder, Van't Hof, Van der Linden, & Kuijpers-Jagtman, 2004).
- **Oligodontie « isolée »** ( $\geq$  6 dents) touche **0.1%** de la population (Polder et al., 2004).
- **Taux diagnostic GenoDENT 77%**



**dents manquantes, 297 cas index**

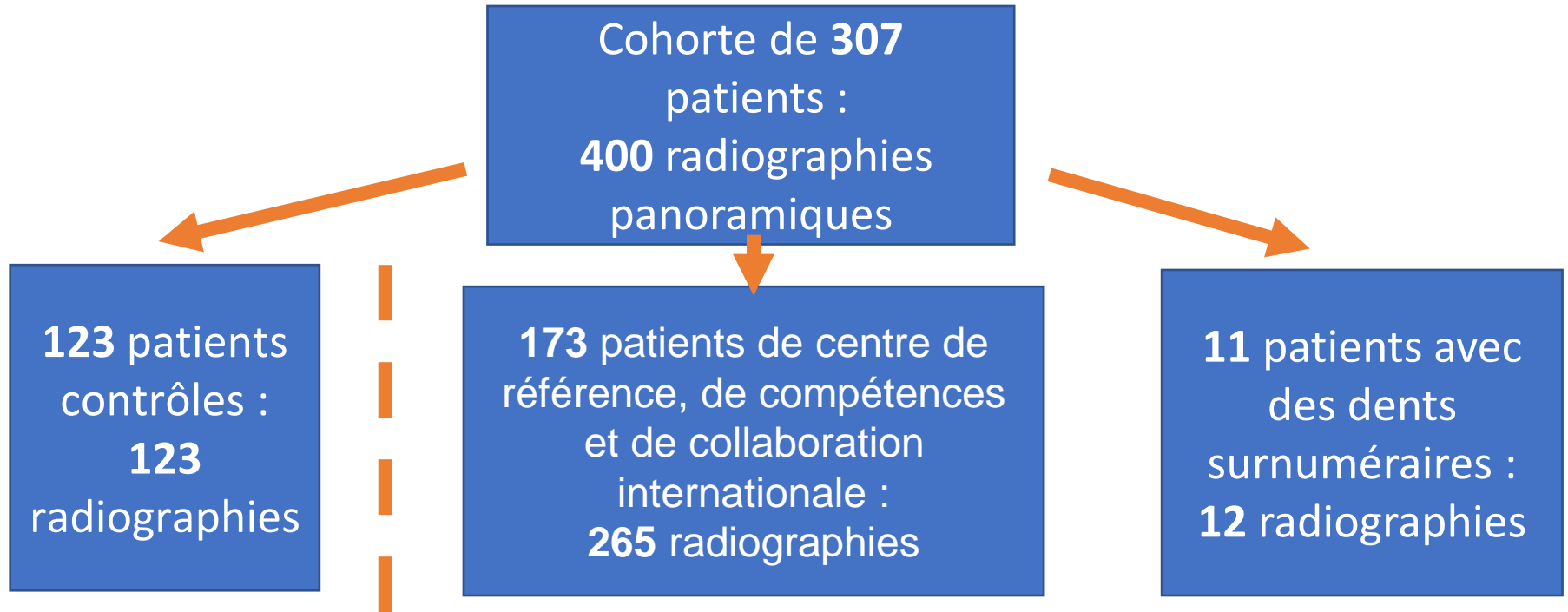


**Pathogène, 130 cas index**



# Analyse d'une cohorte de patients

Dr Sara BENDJAMA Thèse de doctorat en chirurgie dentaire 13/01/2022



Le traitement des données et leur anonymisation a fait l'objet d'un audit et d'une évaluation des risques (OSCAR) en partenariat avec les HUS



# WNT10A

AD

AR

- tricho-odonto AR
- odonto-onychial AR
- tricho-odonto-onychial AR
- odonto-onycho-dermal OODD AR
- tricho-odonto-onycho-dermal TOODD AR
- Schopf-Schulz-Passarge SSPS AR  
(kératose palmoplantaire, kystes des paupières, hypotrichose, tumeurs, dysplasie ectodermique)

Ag 13,14,18,22,23,24,28, 31,38,41,45,48 (12 dents)  
WNT10A (NM\_025216.2): p.G213S (c.637G>A) AD

**Dr R RINKENBACH, Pr F CLAUSS**

Hypo ou oligodontie - (35% and 50%) données de la littérature

Denture permanente plus affectée denture temporaire

Agénésies dans les régions postéro-latérales essentiellement  $9.6 (\pm 6)$

AD  $2.8 (\pm 3.7)$  dents manquantes

AR  $13.2 (\pm 5.1)$  (mutations hétérozygotes composites)  $10.8 (\pm 3.4)$  (homozygotes)

Anomalies de forme Incisives et Canines

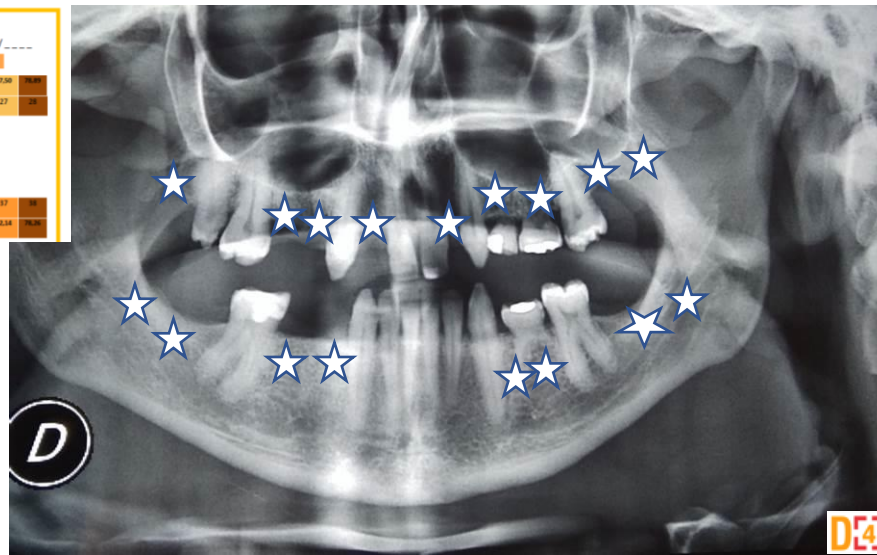
Microdentie

Signes DE (31% patients) AR (cheveux, ongles, peau)

**Mains moites – hyperhidrose palmaire**

**Hypohidrosis corporelle**

Surname	WNT10A										Name	Day of the consultation										
TOOTH CHART																						
% of agénésie	79,89	87,50	36,43	75,07	56,36	37,14	85,14	8,99	8,99	85,14	37,14	56,36	75,07	36,43	37,14	79,89						
Mouth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	23	24	25	26	27	28							
Radio			55	54	53	52	51	61	62	63	64	65										
Mouth			55	54	53	52	51	61	62	63	64	65										
Mouth			85	84	83	82	81	71	72	73	74	75										
Radio			85	84	83	82	81	71	72	73	74	75										
Mouth	46	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37							
% of agénésie	79,26	42,54	18,21	75,07	41,07	26,21	89,76	52,04	52,04	89,76	26,21	41,07	75,07	18,21	42,54	79,26						



**D4** Diagnosing Dental Defects Database

## 17 Microdontie

Dents présentes : 17, 16, 13, 11, 21, 23, 64, 65, 26, 46, 43, 42, 41, 31, 32, 33, 75, 36

Dents non visibles sur la radio = agénésies : 18, 15, 14, 12, 22, 24, 25, 27, 28, 48, 47, 45, 44, 34, 35, 37, 38

Diagnostic génétique	<b>CTNNB1</b>	<b>EDA</b>	<b>EDAR</b>	<b>EVC2</b>	<b>NEMO</b>	<b>LRP6</b>	<b>MSX1</b>	<b>PAX9</b>	<b>PITX2</b>
Nombre de radiographie	1	18	4	1	1	2	1	13	2
Diagnostic génétique	<b>SMOC2</b>	<b>WNT10A</b>	<b>WNT10B</b>	<b>NECTIN4</b>	<b>PAX3</b>	<b>TSPEAR</b>	<b>TOTAL</b>		
Nombre de radiographie	3	65	1	1	2	1	116		

Description	N° teeth	Description	N° teeth	Description	N° teeth
<b>Abnormalities of tooth number</b>					
<b>Hypodontia &lt; 6</b>	<b>7,86%</b>	<b>Oligodontia ≥ 6</b>	<b>92,14%</b>	Anodontia	
Single central incisor		Supernumerary tooth		Mesiodens	
<b>Abnormalities of tooth shape</b>					
<b>Conical</b>	<b>Peg-shaped</b>	Shovel		<b>Tapered</b>	<b>IC max</b>
Rounded or globular		Hotched		Double tooth	
Invagination		Dens invaginatus	<b>IL max</b>	Talon cusp	
Supernumerary cusp		Abnormal cusp		Enlarged mamelons	
Enamel pearls ⊕		Cervical constriction ⊕		<b>Taurodontia</b> ⊕	
<b>Abnormal roots</b>		Long roots ⊕		Root fusion ⊕	
Abnormality – Molar-incisor ⊕		Drumstick-shaped root ⊕			
<b>Abnormalities of tooth size</b>					
<b>Microdontia</b>		Macrodontia			
<b>Abnormalities of tooth structure</b>					
Enamel		Amelogenesis imperfecta (AI)		AI hypoplastic	
AI hypomineralized		AI hypomature		Thin enamel ⊕	
Enamel – micro-cracks		Agenesis of enamel or dysplasia ⊕		Enamel defects	
Localized hypoplasia		Chronological hypoplasia		Hypoplastic 6	
Molar Incisor Hypomineralisation (MIH)			Hypomineralised Second	Primary Molars (HSPM)	
Fluorosis		Erosion		Attrition or abrasion	
Enamel – Wear					
Dentin		Dentinogenesis imperfecta (DI)			
Dentin dysplasia		Dentin – thickness ++ ⊕		Dentin – thickness -- ⊕	
Tissues dentaires		Odontodysplasia		Shell teeth ⊕	
Cementum		Hypoplasia or defects		Hypercementosis	
Cemento-enamel defect					
Pulp		Pulp volume ++ ⊕		Pulp volume -- ⊕	
Obiteration of pulp chambers ⊕		Pulp calcification ⊕		Flame-shaped pulpo ⊕	
<b>Abnormalities of tooth eruption/position</b>					
Early eruption		Delayed eruption		Primary Failure of Eruption (PFE)	
Early exfoliation		Late exfoliation		No exfoliation	
Natal or neonatal tooth		Impacted teeth		Submerging teeth	
<b>Ankylosis</b>	<b>Retained teeth (2M)</b>	Transposed teeth		Rotation	
<b>Abnormalities of tooth color</b>					
Intrinsic staining		Extrinsic staining			
<b>Abnormalities of occlusion</b>					
Irregular or crowded		Spaced dentition		Midline diastema	
Overjet		Overbite		Anterior openbite	
Crossbite		Malocclusion			
Class I molar relationship		Class II molar relationship		Class III molar relationship	
<b>Abnormalities of tooth resorption</b>					
Premature resorption		Exfoliation without resorption			
<b>Periodontal abnormalities</b>					
Periodontium		Gum hyperplasia		Gingivitis	
Periodontitis		Tooth mobility		Bone resorption	
Tartar		Periodontal Pockets			
Buccal abnormalities		Alveolar process		Lingual frenulum	
<b>Palate</b>	<b>High-arched</b>	Uvula		Tongue	
Lip		Mouth		Philtrum	
<b>Pathology</b>					

Toutes les répercussions dentaires et non dentaires sont répertoriées dans ce tableau ci-dessous [Tableau 27].

#### WNT10A

- **Eyes** : Sparse eyebrows (in some patients), Short eyelashes (in some patients)
- **Skin** : Dry skin (in some patients), Abnormal sweating (rare)
- Risk of benign and malignant skin cancer, erythematous plaques
- Hypohidrosis and hyperhidrosis of palms and shoes (with a change from increased to decreased described in 1 patient)
- **Nails** : Nail abnormalities (in some patients)
- **Hair** : Sparse hair (in some patients)
- **Hypodontia** involving with a high penetrance the lateral incisors and 2<sup>nd</sup> premolar teeth
- **Oligodontia**
- The most stable teeth : the maxillary central incisors
- **High-arched palate**
- **Microdontia**
- **Peg-shaped teeth** : upper lateral incisors very frequent, primary incisors
- **Conical teeth (in some patients)**
- **Permanent maxillary central incisors** were severely tapered in 75%
- **Orofacial cleft-associated**
- **Malocclusion**
- **Anterior deep bite**
- **Deciduous lower right and left second molars** were retained
- **Dental crown and root dysmorphologies** including altered molar cusp patterns and crown morphology
- **Root taurodontism** : primary or permanent molars 84.6%
- **Normal primary dentition**
- **Agenesis of the maxillary permanent canines** may be accompanied by agenesis or microdontia of the maxillary permanent lateral incisors with or without dens invaginatus of the maxillary permanent lateral incisors.

Tableau 27 : Liste des répercussions orales et extra-orales dues à des mutations du gène WNT10A d'après une analyse des cas de patients de la littérature qui présentaient une mutation de ce gène. (1,10,47,102–115)





# EDA

Lié à l'X  
Mutation de novo

Agénésies 22,12,14,31,32,35,41

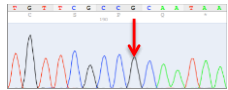
Dr D DROZ

Pr B LEHEUP, Nancy  
Importance conseil génétique  
Phénotype modéré –  
Femme vectrice

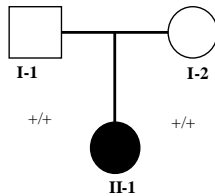


Surname	EDA / EDA HED	Name	Day of the consultation
<b>TOOTH CHART</b>			
% of eruption	29,87	17,26	7,74
% of eruption	18,78	17,97	16,76
Root #		55	54
Mouth		55	54
Root #		85	84
Mouth		48,78	47,97
% of eruption	30,92	15,48	11,90
<b>KEYWORDS</b>			
<b>Description</b>	<b>N° tooth</b>	<b>Description</b>	<b>N° tooth</b>
<b>Pyropodonta &lt; 6</b>		<b>Abnormalities of tooth number</b>	
Single central incisor		Supernumerary tooth	Mesiodens
<b>Central</b>		<b>Abnormalities of tooth shape</b>	
Rounded or alveolar		Notched	Tapered
Impagration		Dens in dente #	Double tooth
Supernumerary cone		Abnormal cone	Talon cusp
Enamel pearls #		Cervical constriction #	Enlarged mamelons
<b>Short roots #</b>		Long roots #	<b>Taurodontia #</b>
Abnormality - Molar incisor #		Drumstick-shaped root #	Root tooth #
<b>Microdontia</b>		<b>Abnormalities of tooth size</b>	
Enamel		Macrodontia	
AI hypomeralized		<b>Abnormalities of tooth structure</b>	
LI mal-impacted		Amelogenesis imperfecta (AI)	AI hypoplastic
Localized hypoplasia		AI hypomature	This enamel #
Molar incisor Hypomeralization (MIH)		Agenesis of enamel or hypoplasia #	Enamel defects
Fluorosis		Chromosomal hypoplasia	<b>Hypoplastic</b>
Enamel - Wear		Enamel - Erosion	hypomeralized Second
Dentin		Dentinogenesis imperfecta (DI)	Primary Molars (I/SPM)
Dentin dysplasia		Dentin - thickness < #	Attrition or abrasion
Tissue dentures		Dentin - thickness > #	
Cementum		Dentinogenesis or defects	
Cemento-enamel defect		Pulp volume < #	
Pulp		Obiteration of pulp chambers #	
Early eruption		<b>Abnormalities of tooth eruption/position</b>	
Late eruption		Delayed eruption	Primary Failure of Eruption (PFE)
Impacted tooth		Early eruption	No eruption
Transposed tooth		Impacted tooth	Submerged tooth
Extrinsic staining		<b>Abnormalities of tooth color</b>	
Intrinsic staining		Extrinsic staining	
Irregular or crowded		<b>Abnormalities of occlusion</b>	
Overbite		Spaced dentition	Midline diastema
Crossbite		Overbite	Anterior toothbite
Class I molar relationship		Malocclusion	
Premature resorption		Class II molar relationship	Class II molar relationship
Parodontium		<b>Abnormalities of tooth resorption</b>	
Parodontitis		Exfoliation without resorption	
Tartr		<b>Periodontal abnormalities</b>	
<b>Biocul abnormalities</b>		Gum hypertrophy	Gingivitis
<b>Palate</b>		Tooth mobility	Bone resorption
<b>Lip</b>		Parodontal pockets	
		Alveolar process	Lingual frenulum
		Shed	Tongue
		Mouth	Phibum
		<b>Pathology</b>	
		Caries	Apical radiolucency #
		Cleft lip and palate	
<b>Diagnosis :</b>			

Mutation Polyphen SIFT MutationTaster 1000G EVS ExAC Grantham  
p.R156H Deleterious Deleterious Disease-causing Absent Absent Absent Score 29



EDA (NM001399.4) p.R156H (c.1495G>A)

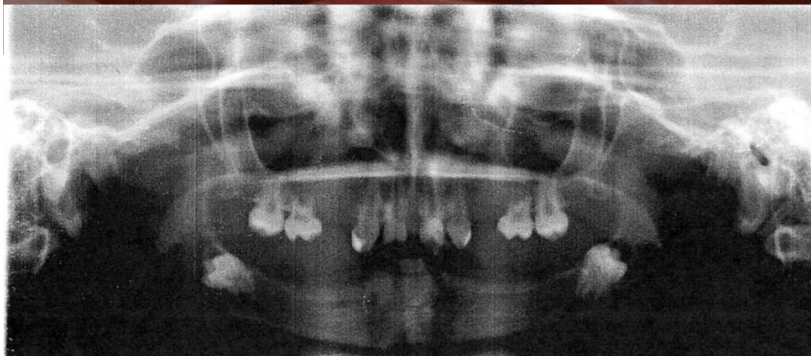


EDA (NM001399.4) p.R156H (c.1495G>A)



EDA (NM001399.4) p.R156H (c.1495G>A)

+mut



55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
85	84	83	82	81	71	72	73	74	75

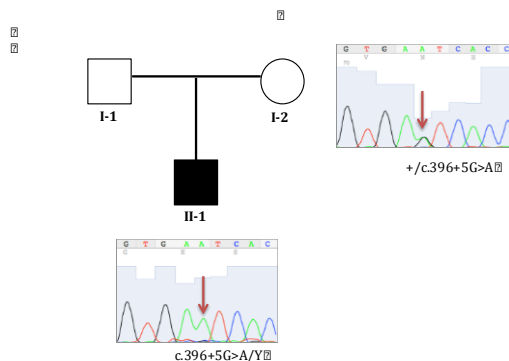
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

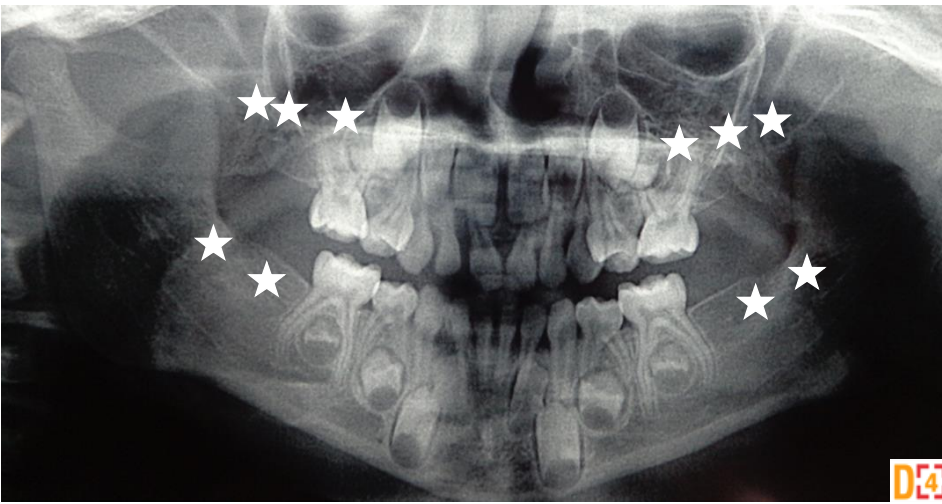
# EDA

lié à l'X  
 Dysplasie ectodermique  
 Hypohidrotique

EDA (NM\_001399.4):  
 c.396+5G>A

Dr GOLDMANN Sylvie,  
 Chirurgien-dentiste à  
 Strasbourg  
 Pr F CLAUSS





## PAX9

AD

Délétion à l'état  
hétérozygote

*PAX9*

(NM\_006194.3):

c.(?\_-

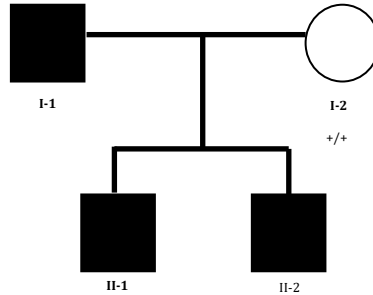
115)\_(\*62\_?)del.



Agénésies:

15,16,17,25,26,27,36,37  
,46,47 (10 dents)

**Dr V VOGT**



+/c.[(?-115)\_(\*62\_?)del]

+/c.[(?-115)\_(\*62\_?)del]

Surname	PAX9								Name	Day of the consultation							
TOOTH CHART																	
MOST FREQUENT MISSING TEETH / LESS FREQUENT MISSING TEETH																	
% of openness	93,44	75,76	67,80	60,61	20,83	15,15	21,21	4,92	4,92	21,21	15,15	20,83	60,61	67,80	75,76	93,44	
Mouth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
Radio				55	54	53	52	51	61	62	63	64	65				
Mouth				55	54	53	52	51	61	62	63	64	65				
Mouth				85	84	83	82	81	71	72	73	74	75				
Radio				85	84	83	82	81	71	72	73	74	75				
Mouth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
% of openness	88,84	76,89	34,85	40,53	7,95	3,82	8,71	39,77	39,77	8,71	3,82	7,95	40,53	34,85	76,89	88,84	



Prédiction :  
PAX9 à 93%

## Autres signes cliniques décrits chez des patients atteints d'une mutation de Pax9, à rechercher :

- Ostéogénèse imparfaite
- Des fentes palatines et labiales
- Des dents coniques
- Altération du goût
- Anomalie des cheveux
- Cancer des ovaires

Sur 12 patients atteints de mutation de PAX9 : 10 correctement diagnostiqués

Sur 92 patients contrôles ou atteints d'une autre mutation : 1 seul patient diagnostiqué PAX9 alors que ce n'était pas le cas

### Patient

Nom:

Sexe:

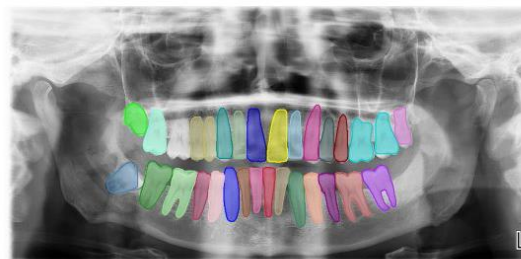
Date de naissance:

Identifiant (NIP):

### Examen

Date d'examen:

17/02/2021

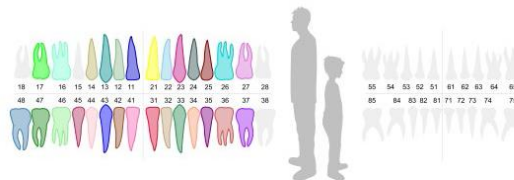


### Réserves

Certains points de vigilance sont à observer pour l'interprétation du résultat de la détection par IA.

2 dents détectées plusieurs fois :

- Prémolaire N°14 (2 fois)
- Molaire N°26 (2 fois)



Âge dentaire: 12.5 ans

4 dents manquantes: 18, 28, 38, 15

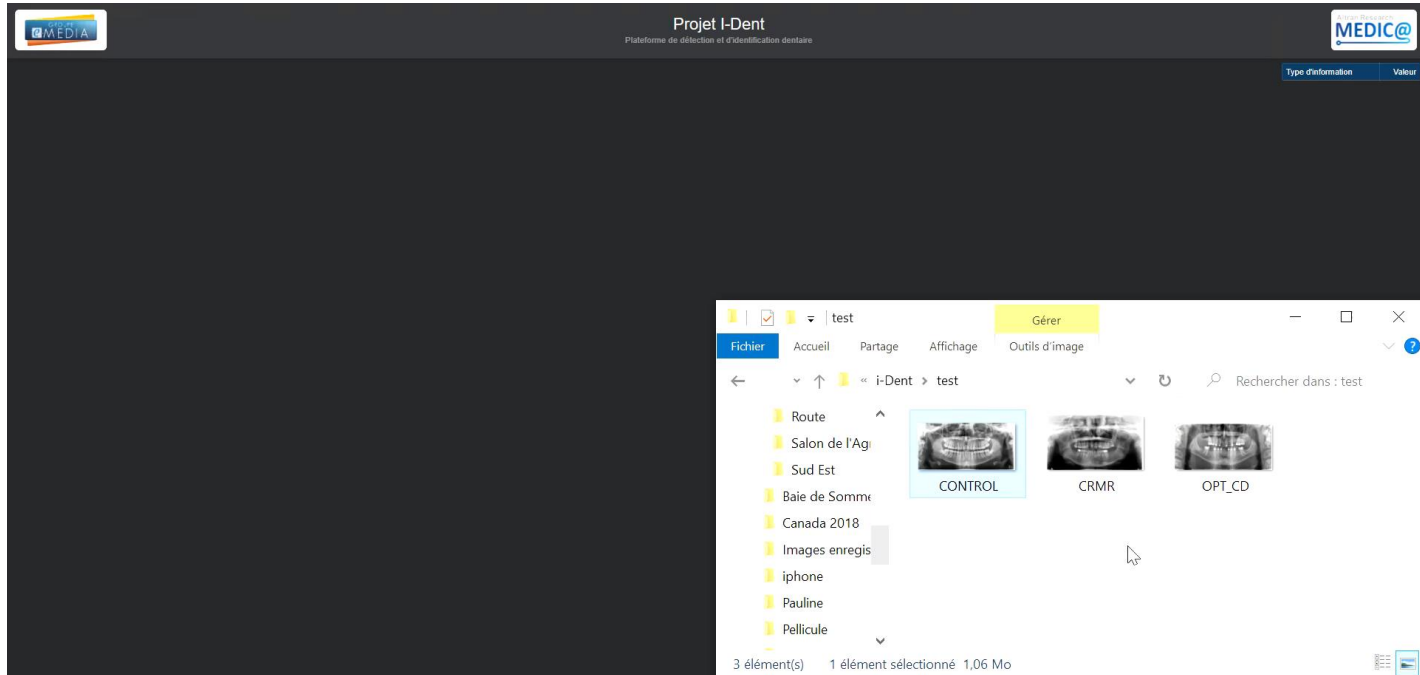
### Gènes

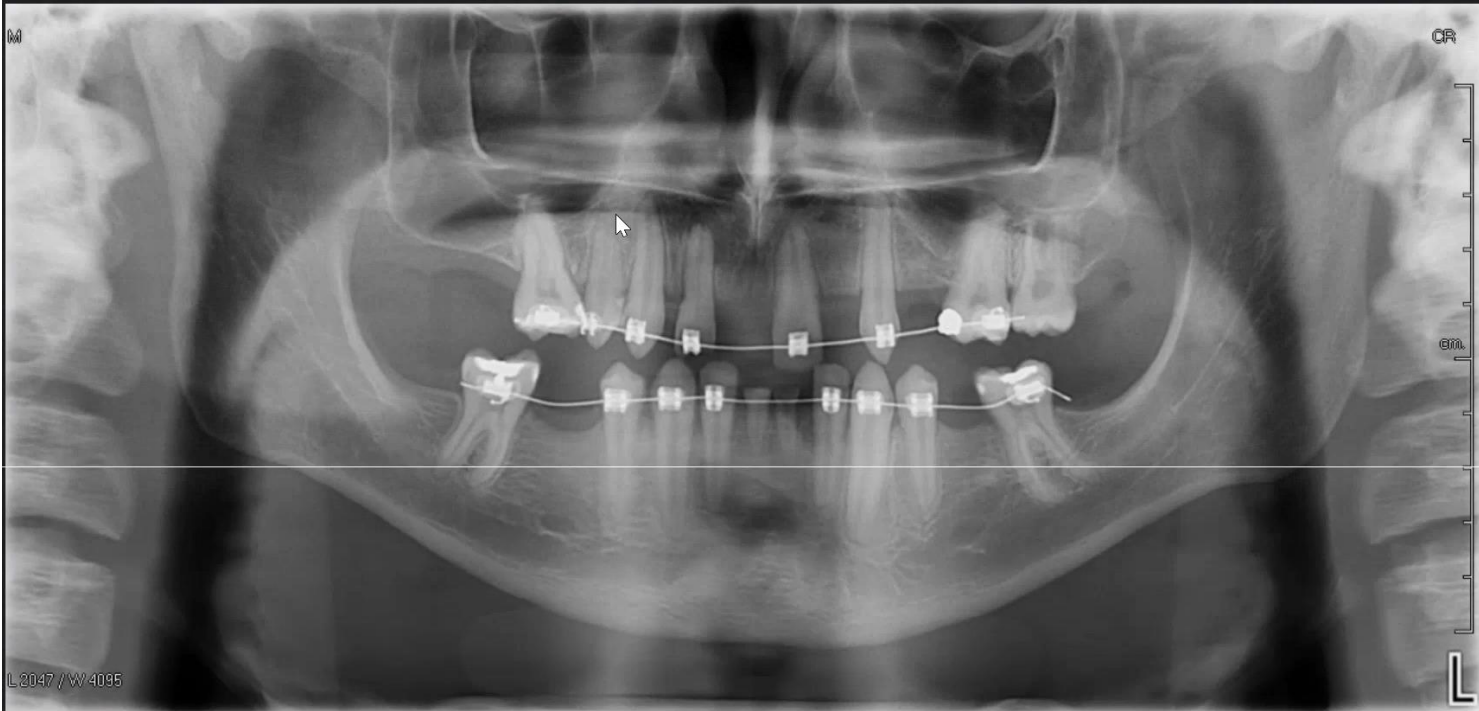
- LTBP1
- MSX1
- EDARADD

### Symptômes

Hypodontie, Éruption dentaire en retard

# Vidéos avec 1 image sur le lot de données CRMR





Type d'information    Valeur

L2047 / W4095



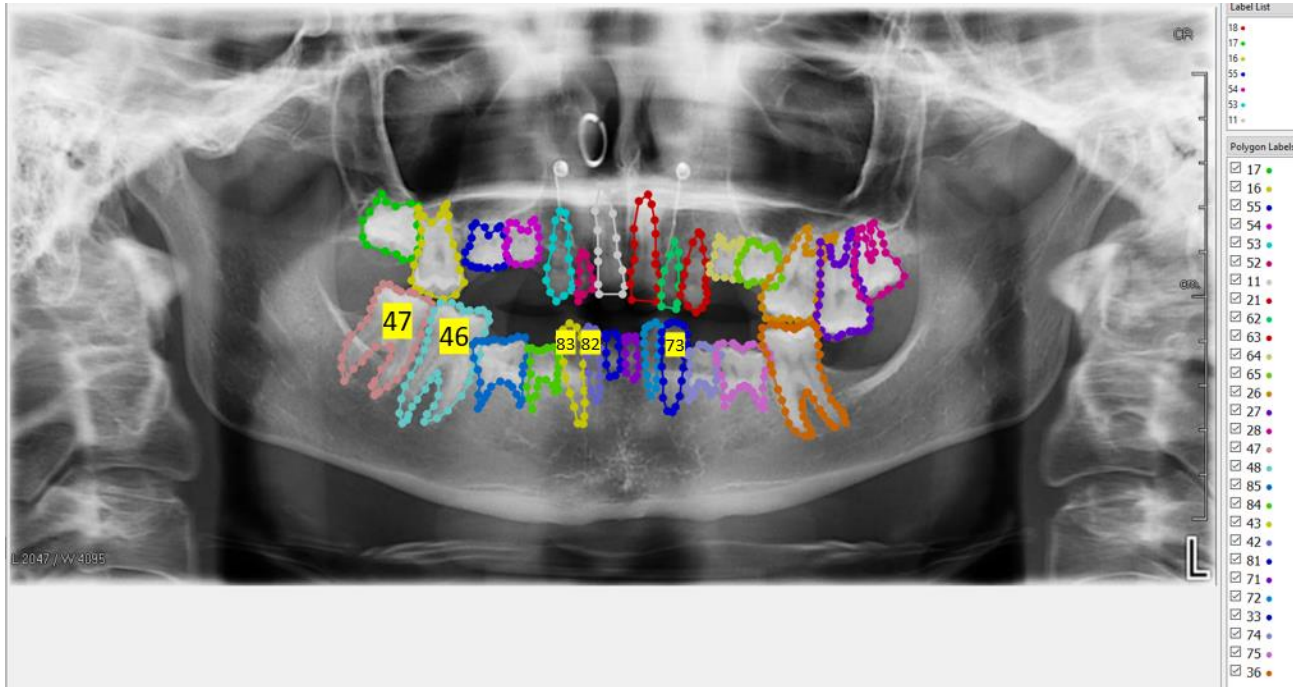
- Open
- Open Dir
- Next Image
- Prev Image
- Save
- Delete File
- Create Polygons
- Edit Polygons
- Duplicate Polygons
- Delete Polygons
- Undo
- Brightness Contrast
- 123 %
- Fit Width



Flags

- Polygon Labels
- 17
  - 16
  - 15
  - 14
  - 13
  - 11
  - 21
  - 23
  - 24
  - 25
  - 26
  - 55
  - 54
  - 53
  - 63
  - 64
  - 65
  - 46
  - 85
  - 84
  - 83
  - 42
  - 41
  - 31
  - 32
  - 73
  - 74
  - 75
  - 36
  - 45
  - 44
  - 43
  - 33
  - 34
  - 35





Légende que nous avons réalisée :

« Fautes du logiciel : 46-47 ET PAS 47-48 // PAS 42 MAIS 82 // PAS 33 ET 43 MAIS 83 ET 73 (cf. les annotations en jaune)

Dents présentes : 17, 16, 55, 54, 53, 52, 11, 21, 62, 63, 64, 65, 26, 27, 28, 47, 46, 85, 84, 83, 82, 81, 71, 72, 73, 74, 75, 36

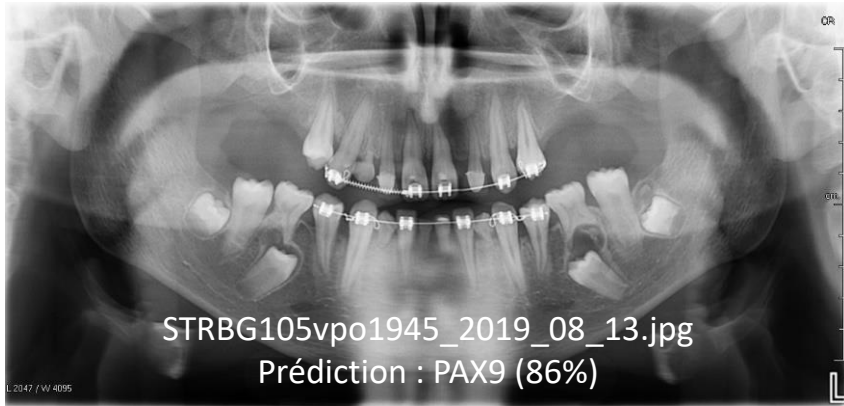
Dents non visibles sur la radio = agénésies : 18, 15, 14, 13, 12, 22, 23, 24, 25, 48, 45, 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38 ».

# Personnes témoins ou atteintes d'une autre maladie génétique rare – Reconnaissance des patrons

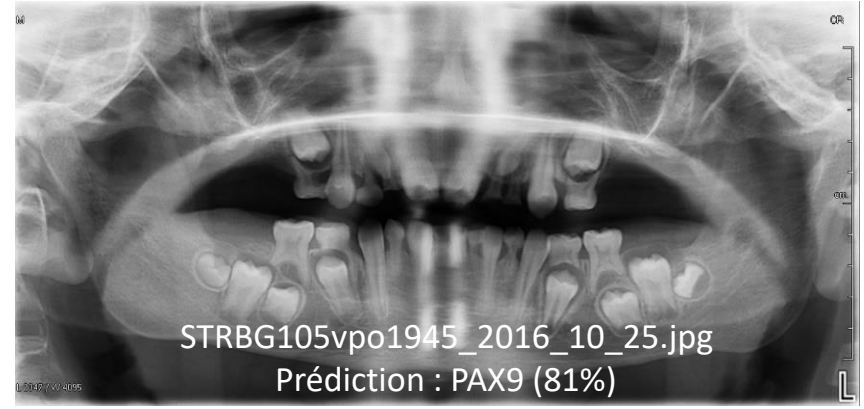
Fiche génétique PAX9

% of agenesis	93,44	75,76	67,80	60,61	20,83	15,15	21,21	4,92	4,92	21,21	15,15	20,83	60,61	67,80	75,76	93,44
Mouth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Radio Ⓢ				55	54	53	52	51	61	62	63	64	65			
Mouth				55	54	53	52	51	61	62	63	64	65			
Mouth				85	84	83	82	81	71	72	73	74	75			
Radio Ⓢ				85	84	83	82	81	71	72	73	74	75			
Mouth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
% of agenesis	88,84	76,89	34,85	40,53	7,95	3,82	8,71	39,77	39,77	8,71	3,82	7,95	40,53	34,85	76,89	88,84

# Personnes atteintes d'agénésies dentaires (*PAX9*)



# Personnes atteintes d'agénésies dentaires (*PAX9*)



# Personnes atteintes d'agénésies dentaires (*PAX9*)



strbg278cma2775\_2016\_01\_19.jpg Prédiction : **PAX9**  
(96%)

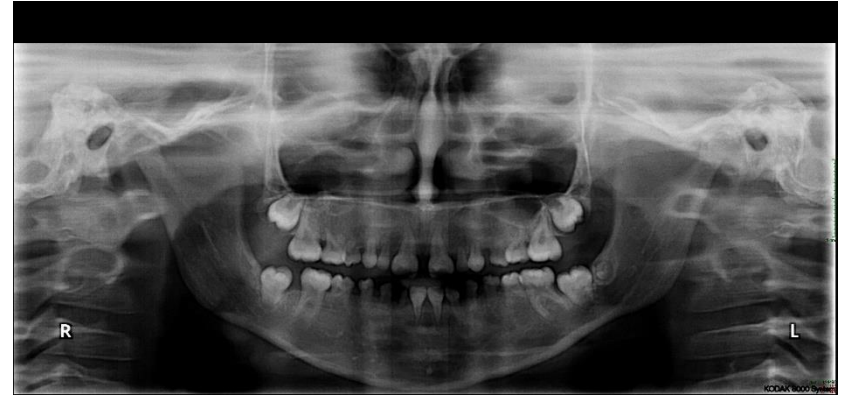


strbg278cma2775\_2017\_07\_07.jpg Prédiction : **PAX9**  
(87%)

# Personnes témoins ou atteintes d'une autre maladie génétique rare



LILLE293ADE3884\_2014.jpg (*WNT10A*)  
Prédiction : **no-PAX9** (36%)



PARIS202EGU2979\_2011.jpg (*SMOC2*)  
Prédiction : **no-PAX9** (27%)



# Personnes témoins ou atteintes d'une autre maladie génétique rare



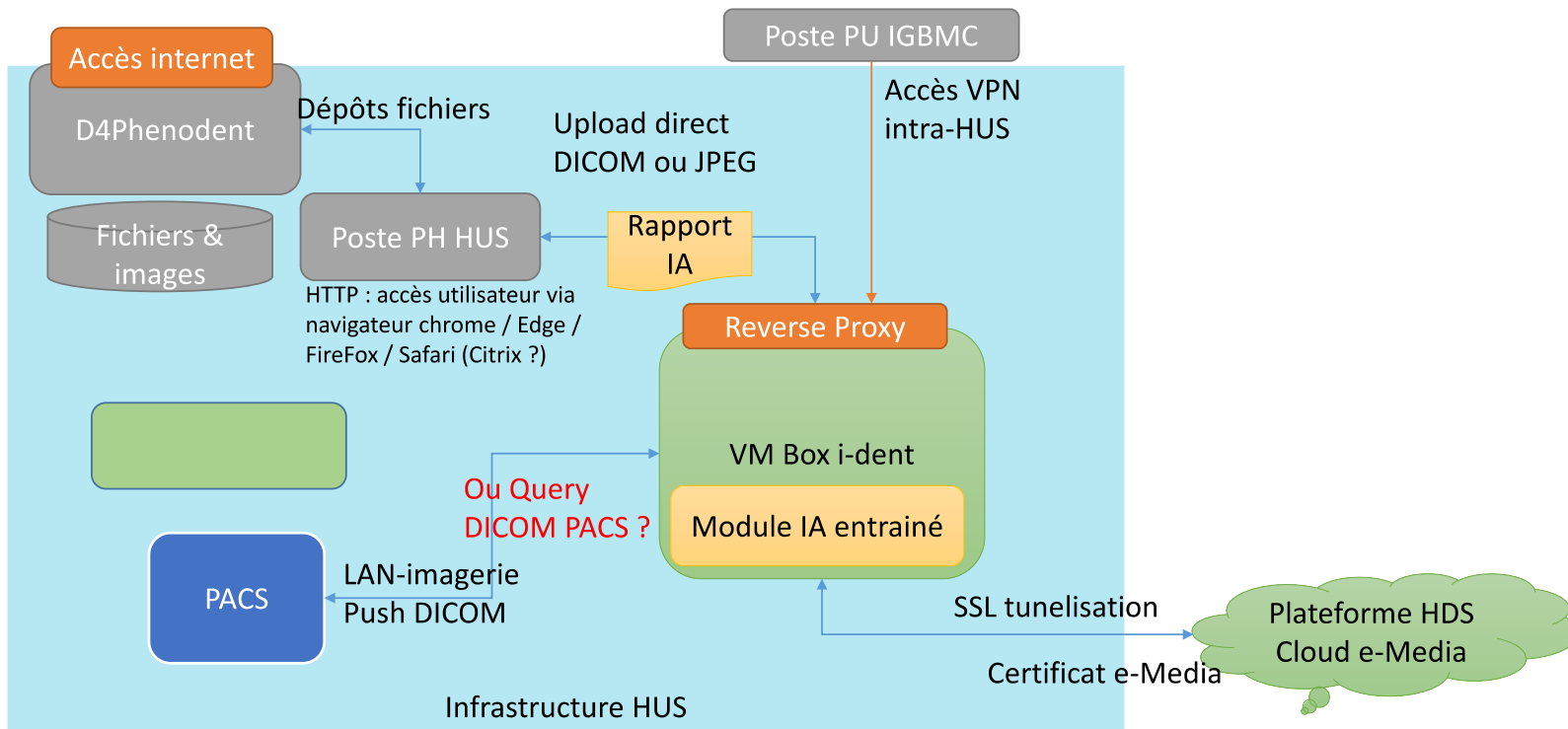
200305\_06\_201902.jpg (Témoïn)  
Prédiction : **no-PAX9** (39%)



strbg209lka1313\_2019\_10\_17.jpg (IKBKG)  
Prédiction : **no-PAX9** (37%)



# Phase 1 – utilisation du pilote IA

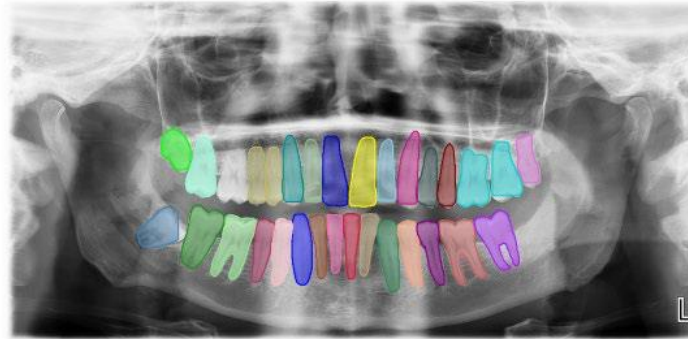


## Patient

Nom: [REDACTED]  
 Sexe: **M**  
 Date de naissance: [REDACTED]  
 Identifiant (NIP): [REDACTED]

## Examen

Date d'examen: 17/02/2021

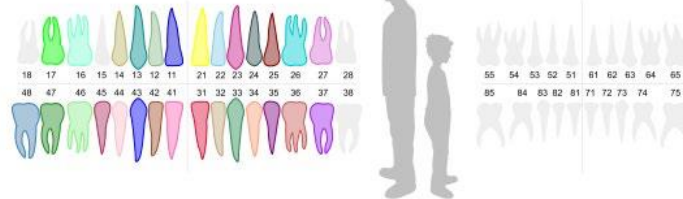


## Réserves

Certains points de vigilance sont à observer pour l'interprétation du résultat de la détection par IA.

**2 dents détectées plusieurs fois :**

- Prémolaire N°14 (2 fois)
- Molaire N°26 (2 fois)



Âge dentaire: **12.5 ans**  
 4 dents manquantes: 18, 28, 38, 15

## Gènes

- LTBP1
- MSX1
- EDARADD

## Symptômes

Hypodontie, Éruption dentaire en retard



# Solution développée

## Pour qui ?



**Destinée aux patients  
de maladies rares**

- Diminution de l'errance diagnostique
- Accélération de la prise en charge dans le « bon » parcours de soin

## Par qui ?



**Utilisée par les médecins  
et la Recherche médicale**

- Accès à une meilleure connaissance des maladies rares
- Accès à une expertise rapide

## Comment ?



**Les données d'entrée et  
de sortie**

- Entrées : des images, des compte-rendus, des signatures diagnostiques...
- Sorties : un (pré-)diagnostic de suspicion de maladies rares à expressions bucco-dentaires.

## Quoi ?



**Assistant virtuel  
intelligent**



- Un outil expert d'aide au pré-diagnostic, voire au diagnostic face à une suspicion de maladie rare à expressions bucco-dentaires.
- Permettra grâce à un recueil des données descriptives, géré par un moteur d'intelligence artificielle, de guider le professionnel de manière personnalisée.



Expertise Recherche  
Santé et Données Patients



Transfert de données  
sécurisé et adapté



Expertise en I.A.

**Création et test en situation d'un  
logiciel de Téléexpertise à base d'I.A.**



Professionnels  
Santé  
et Patients

# Travaux actuels

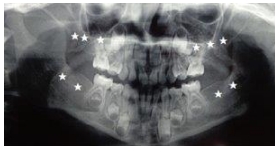


1

## Maladies rares à expressions bucco-dentaires



- Des patients, des données D4/phenodent, des tests génétiques **GenoDENT** 516 gènes, **ARS**
- Expertise recherche vie et santé
- Une solution à base d'IA analysant des radiographies panoramiques **i-DENT AMI Grand-Est 2019**
- Pour une **reconnaissance automatique** des **signatures diagnostiques radiographiques**



**PAX9 – Absence de molaires**  
AD / Délétion hétérozygote  
PAX9 (NM\_006194.3): c.(?\_115)\_(\*62\_?)del.



2

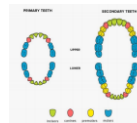
## IA

Utilisation d'une combinaison de 2 réseaux de neurones



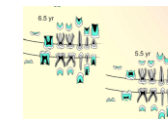
Sur les radiographies :

- Identification et
- Segmentation des types de dents



A venir :

- Identification des dents suivant la nomenclature
- Prédiction de l'âge dentaire
- Correspondance à une signature diagnostique
- De la signature au gène



3

## AI-DA : aller plus loin...



- **Combiner signes radiographiques et cliniques (photos)** pour reconnaître certaines maladies rares.
- D'autres paramètres peuvent rentrer en jeu :



la taille,  
la forme,  
la couleur,  
la texture,

l'historique  
du patient...



# Data/Cohortes

**Amelogenèses imparfaites 200 + 20 – Anomalies Dentine 50 – Anomalies Environnementales 50 -  
Contrôles 100**

Photographies intra buccales (4 à 6)  
Couleur, Surface, texture, Forme/Taille





## PREPARE HDH/BPI

HDH MOU  
BPI application  
BPI official notification

BPI signature /HUS

**MAY 2022**

## BUILD Data Challenge

Scientific committee  
Executive committee  
Contracts  
Data protection, security  
RGPD  
Data preparation  
Communication/challengers

**JUNE 2022-FEBRUARY 2023**

## CHALLENGE DATA

PLATFORM  
COMPETITION

**MARCH-MAY 2023**

## POST Data Challenge

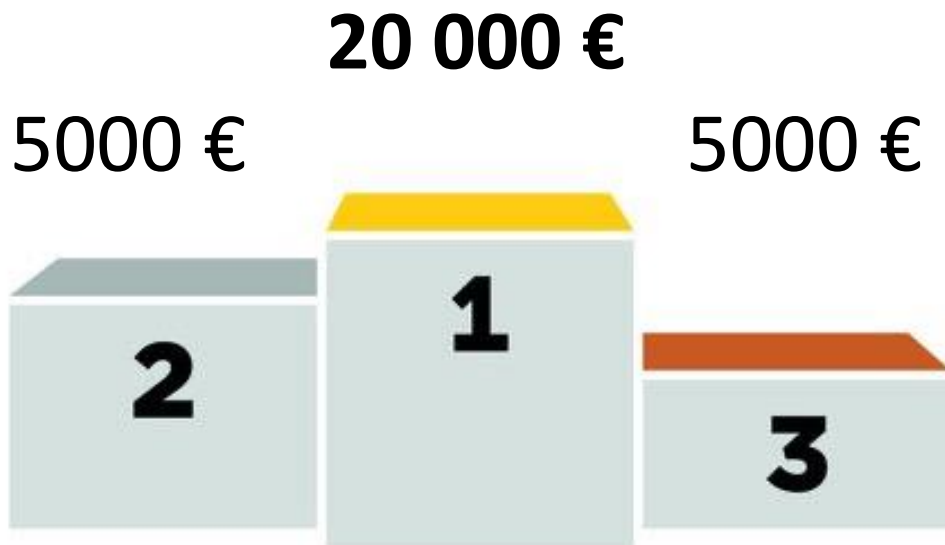
Algorithms tests  
REWARD  
  
Administrative closure  
Publications  
Open data  
Communication

**JUNE-OCTOBER 2023**



# Challenge et récompenses

Challengers européens : 30 000 euros





## **Expert virtuel**

Aide au Diagnostic

Maladies Rares

Signatures

Centres experts

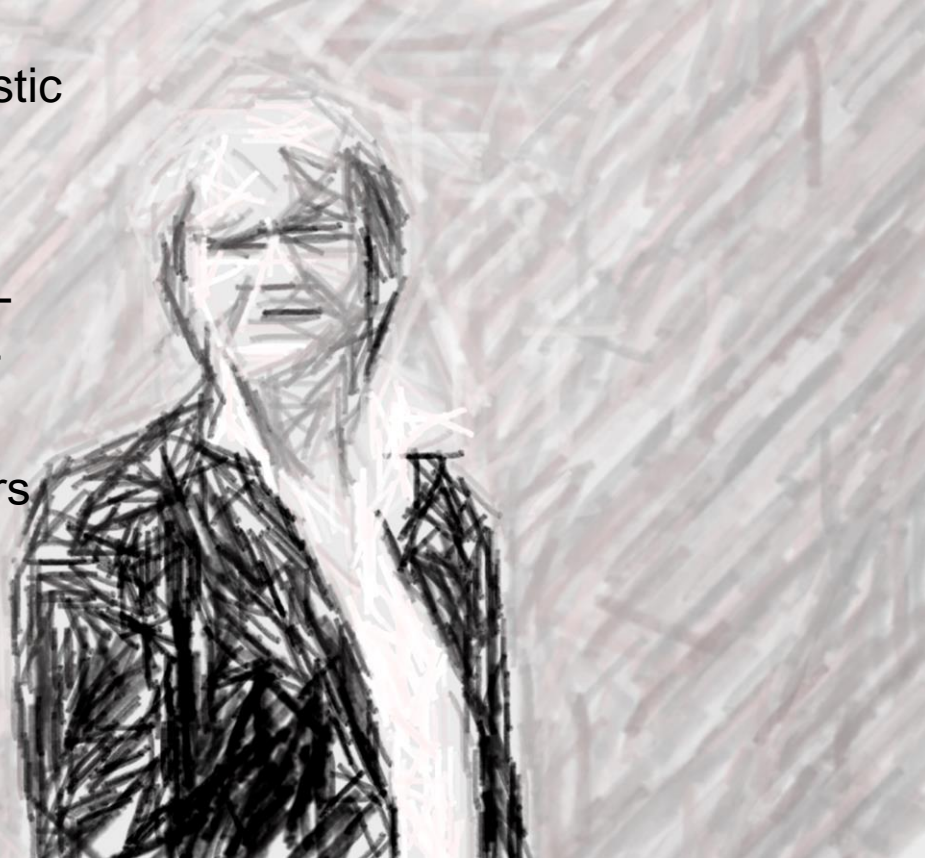
Test GenoDENT

Plus value RMT

Rhin Supérieur

De l'Errance vers

**l'itinéraire  
diagnostique**



# Remerciements

**IGBMC, INSERM U1258 CNRS 7104**

**Yann HERAULT**

**Virginie LAUGEL-HAUSHALTER**

**Max BUGUENO-VALDEBENITO**

**Tristan REY**

**Alexandra JIMENEZ-ARMIJO**

**Karen NIEDERREITHER**

**Supawich MORKMUED**

**Pascal DOLLE**

**Brigitte SCHUHBAUR**

**Valérie FRAULOB**

**Université de Strasbourg U1121**

**Naji KHAROUF**

**Joseph HEMMERLE**

**CRMR O-Rares, HUS**

**O-Rares - University Hospital**

**Marie-Cécile MANIERE**

**Marzena KAWCZYNSKI**

**Bénédicte GERARD**

**Sophie JUNG, François CLAUSS**

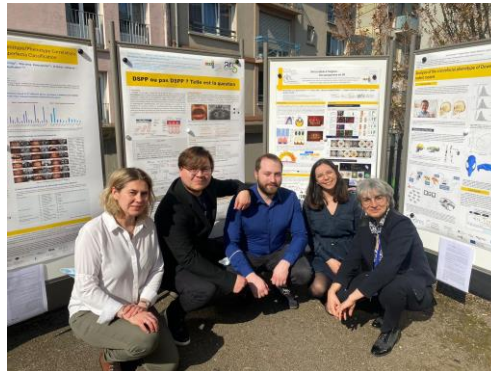
**IGBMC microarray facility**

**Amandine VELT**

**Bernard JOST**

**Muriel PHILIPPS**

**Christelle THIBAUT-CARPENTIER**



# Financements

- HDH 2022
- AMI Grand Est 2019
- ARS Grand Est Innovations en Santé 2019-2022



- PHRC 2008-2017 No. 4266
- API 2009-2012, HUS DC 2012-1677



- INTERREG IV, Offensive Sciences, A27 orodental manifestation of rare diseases 2012-2015
- INTERREG V RARENET 2016-2019





IGBMC, Translational Medicine and Neurogenetics, Yann Hérault team,  
[Craniofacial and oral developments, and their associated abnormalities](https://www.igbmc.fr/en/recherche/teams/subgroups/craniofacial-and-oral-developments-and-their-associated-abnormalities) subgroup